Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

ÄTIOLOGISCHE UND PATHOGENETISCHE ASPEKTE DER NEKROTISIERENDEN ENTEROCOLITIS AUFGEZEIGT AN DER KASUISTIK DER KINDERCHIRURGISCHEN ABTEILUNG DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK UND POLIKLINIK TÜBINGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KARIN SCHULZ
aus Sindelfingen

1979

Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

ÄTIOLOGISCHE UND PATHOGENETISCHE ASPEKTE DER NEKROTISIERENDEN ENTEROCOLITIS AUFGEZEIGT AN DER KASUISTIK DER KINDERCHIRURGISCHEN ABTEILUNG DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK UND POLIKLINIK TÜBINGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KARIN SCHULZ
aus Sindelfingen

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr.Dr.N. Schwenzer

Berichterstatter: Priv.Doz.Dr.P. Schweizer

(Prof.Dr.A.Flach)

I. EINLEITUNG

A. Definition des Krankheitsbildes

1) Synonyma

2) Klinische Symptomatik

3) Röntgenologische Zeichen

4) Makroskopischer Befund

5) Mikroskopischer Befund

B. Ätiologie, Hypothesen

1) Entzündung des Fruchtwassers

2) Folgen von Austauschtransfusion und Nabelkatheterisierung

3) Neonatale Hypoxie

4) Septische Allgemeininfektion und lokales Sanarelli-Shwartzman-Phaenomen

5) Endotoxinschock

6) Lokale Ischaemie des Darmes

7) Anoxie oder verminderte Blutzufuhr

8) Fehlende Schutzfaktoren gegen Infektionen bei künstlicher Ernährung

C. Lokalisation

D. Prognose

1) Frühgeborene und Reifgeborene mit Fehlbildungen

2) Überlebenschance bei Kindern ohne asphyktisches Ereignis

3) Operativ und konservativ behandelte Kinder mit zusätzlichen Risikofaktoren

4) Operative und konservative Therapie bei Frühgeborenen bzw. Kindern unter 2500 g Geburtsgewicht

5) Letalität bei chirurgischem Vorgehen

6) Letalität bei operativer Früh- und Spätintervention

II. KRANKENGUT

A. Alters- und Geschlechtsverteilung

III. ERGEBNISSE

A. Übersicht über die beobachteten Fälle

B. Risikofaktoren

1) Mütterliche Komplikationen

2) Perinatale Komplikationen

3) Postnatale Hypoxie

4) a) Nabelgefäßkatheterisierung

b) Austauschtransfusionen

5) Fehlbildungen

6) a) Sepsis

b) andere interkurrente Infektionen

7) Ernährung

C. Lokalisation

IV. DISKUSSION

A. Tierexperimentelles Modell zur Ätiologie

B. Tierexperimentelle Modelle zum Einfluß der Ernährung

1) Ernährung und Asphyxie

2) Ernährung, Asphyxie und Klebsiellakontamination

3) Bestandteile der Muttermilch

4) Immunologische Situation des Gastrointestinaltraktes bei Neugeborenen

C. Mit der Literatur zu vereinbarende und nicht zu vereinbarende Fälle

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

A. Definition des Krankheitsbildes

Die nekrotisierende Enterocolitis ist eine Erkrankung der Neugeborenenperiode und des frühen Säuglingsalters.

1) Synonyma:

Synonym wird von Mekoniumperitonitis (23), Neugeborenperiotonitis (27), neonataler Appendicitis (17), Pneumatosis intestinalis (36, 37, 43), Luft im Pfortadersystem (16) oder gastrointestinalen Spontanperforationen (20) und ischämischer Gastroenterocolitis (39) gesprochen.

Als spontane oder idiopathische Perforationen des Intestinaltrakts werden solche bezeichnet (25), denen weder eine distal gelegene Unwegsamkeit in Form einer Stenose, einer Atresie, eines Volvolus oder Invagination noch ein Trauma als Ursache zugrunde liegt.

2) Klinische Symptomatik:

Klinisch äußert sich die nekrotisierende Enterocolitis durch ein geblähtes Abdomen, Erbrechen, zum Teil gallig; teilweise Obstipation oder blutig-schleimige Durchfälle und rezidivierende Subileus- oder Ileuszustände.

3) Röntgenologische Zeichen:

Röntgenologisch lassen sich neben extrem geblähten Dünn-

und Dickdarmschlingen, Spiegelbildungen sowie häufig freie Luft unter dem Zwerchfell nachweisen. Mitunter sieht man das Phänomen der sog. Pneumatosis intestinalis, d.h. einer linearen oder cystischen submucösen Gasansammlung in der Darmwand; gelegentlich auch Luft im Pfortadersystem. Diese beiden Röntgenzeichen deuten eine ungünstige Prognose an.

4) Makroskopischer Befund:
Makroskopisch können singuläre oder multiple stecknadelkopf- bis markstückgroße Perforationen objektiviert werden. Das befallene Darmsegment ist oft dilatiert (3), die Serosa weist fleckförmige oder flächenhafte Haemorrhagien auf. Das Peritoneum ist teilweise mit Fibrin oder Pseudomembranen belegt (4). Häufig findet sich eine lokale oder generalisierte Peritonitis. An der Schleimhaut, von der aus die Veränderungen auf die übrigen Darmwandschichten übergreifen, finden sich Ulcerationen und Nekrosen unterschiedlichen Ausmaßes. Zunächst herdförmige Ulcera können zu flächenförmigen Nekrosen verschmelzen. Die betroffene Darmwand ist meist außergewöhnlich dünn (3). Gelegentlich finden sich in der Mukosa gasgefüllte Blasen der Pneumatosis intestinalis. In den am heftigsten betroffenen Gebieten und im Bereich der chirurgisch geschaffenen Anastomosen, können sich später Stenosen entwickeln.

5) Mikroskopischer Befund:
Mikroskopisch sieht man Ulcerationen und Nekrosen der Schleimhaut, neben interstitiellen Haemorrhagien und generalisierten Ödemen durch Mikrothrombosierungen der mukösen und submukösen Gefäße; gelegentlich zusätzlich luftgefüllte submucöse und subseröse Cysten der Pneumatosis intestinalis (7). Entzündliche Reaktionen treten ausschließlich in den Randgebieten der Ulcera (13, 42) auf, und sind meist nur gering- bis mäßiggradig ausgeprägt.

B. Ätiologie

Zur Ätiologie werden verschiedene Hypothesen diskutiert:

1) Entzündung des Fruchtwassers (14,30) und Infektion des Magen-Darmtraktes durch orale Aufnahme (21,32), insbesondere wenn gleichzeitig eine Fruchtwasseraspiration mit Pneumonie vorliegt.
2) Folgen einer Austauschtransfusion (9,8,19,24) bzw. Nabelvenen- oder Nabelarterienkatheterisierung (18,40).
3) Neonatale Hypoxie (38), bzw. neonatale Hypoxie bei Frühgeborenen mit Asphyxie oder hyalinen Membranen (29,35).
4) Abschwächung des Organismus bei septischer Allgemeininfektion (20,10,11,44) mit Keimen der Klebsiellagruppe, Pseudomonas und E. Coli. Davon ausgehend diskutieren einige Autoren ein lokales Sanarelli-Shwartzman-Phaenomen (18,28).
5) Mizrahi et al. (22) diskutieren den Endotoxinschock als mögliche Ursache der NEC. Bei Tierversuchen war gefunden

worden, daß Endotoxin in niedriger Dosierung eine intensive Vasokonstriktion der terminalen Ateriolen und Venolen, in hoher Dosierung eine Dilatation der kleinen Gefäße und eine starke Vasokonstriktion der größeren Gefäße verursachen kann, der Gangraen und Perforation folgen.

6) Lokale Ischaemie des Darmes (20,2)
Lloyd stellte 1969 die Theorie auf, daß bei Säuglingen, die einem Schock oder einer Hypoxie ausgesetzt sind, das Blut aus Gebieten, die weniger empfindlich auf Sauerstoffmangel reagieren, z.B. Nieren und Darmtrakt, zum Herzen und Gehirn hin verlagert wird. Dadurch kommt es zu ischaemischen Nekrosen im Darmbereich und sekundär zur Invasion von Bakterien in tiefere Darmschichten. Lloyd hält diesen Vorgang für eine überschießende Reaktion eines physiologischen Schutzreflexes gegen Asphyxie und Schock in der Perinatalperiode. Beim sogenannten Tauchreflex tauchender Säugetiere (Seehunde und Delphine) kommt es zu Beginn des Tauchvorganges zu eingreifenden Veränderungen im Kreislaufsystem mit fast vollständigem Erliegen der peripheren, renalen und mesenterialen Zirkulation. In Analogie dazu soll bei der Geburt ebenfalls eine Einschränkung der mesenterialen, renalen und peripheren Durchblutung eintreten, die bei abnorm langem Anhalten des Schutzreflexes während, vor und nach der Geburt zu passagerer Hyp- oder Anoxie führen kann mit konsekutiver Nekrose und Perforation im Magen-Darm-Trakt. Scholander (33) bezeichnet diese physiologischen Veränderungen, die er bei tauchenden Säugetieren und japani-

schen Perlentauchern gefunden hatte, als 'master-switch of life'. Saling (31) spricht von Sauerstoff-sparschaltung.

7) Anoxie oder verminderte Blutzufuhr aus anderen Gründen. Auf der 68. Ross-Konferenz für paediatrische Forschung in Arizona vom 10. bis 13. November 1974 spricht Dickson (12) davon, daß Anoxie oder verminderte Blutzufuhr im Darmtrakt ebenso bei cyanotischen Herzfehlern - besonders nach deren Operationen - auftreten, wie bei Geburtstraumen, Austauschtransfusionen oder disseminierter intravasaler Gerinnung.

8) Fehlen der Schutzfaktoren bei bakteriellen Infektionen wenn Muttermilch zur Ernährung nicht verwendet wird (12). Das klinische Bild, das die NEC zeigt, legt eine Aetiologie nahe, die auf einer bakteriellen Invasion von Mucosa und Submucosa beruht. Ein weiterer praedisponierender Faktor, der eine bakterielle Infektion nach Austauschtransfusion oder Nabelkatheterisierung, vorzeitigem Blasensprung oder pathogener Coli-Infektion begünstigen kann, ist das Fehlen der Schutzfaktoren, wie sie in der Muttermilch vorhanden sind, wenn diese nicht zur Ernährung verwendet wird. Es ist bekannt, daß Kuhmilch eine andere Fettabsorption hat als Frauenmilch (22) und daß die Ernährung mit lysozmarmer Kuhmilch einen anderen pH-Wert und damit eine veränderte Darmflora verursacht. Von Mutter- bzw. Frauenmilch ist bekannt, daß sie Babies gegen bakterielle Infektionen schützt. Dickson (12) ver-

tritt die Hypothese, daß eine gewisse Schwelle für bakterielle Infektionen vorhanden ist, die durch Hypoxie, geänderte Darmflora und durch Verringerung der submucösen Blutzufuhr gesenkt werden kann. Wodurch dies geschieht, ob durch Obstruktion, Hypovolaemie oder angeborene Herzkrankheiten, ist vermutlich nicht wichtig. Wenn diese Schwelle erreicht wird, beginnen die Zerstörungen und alle möglichen Ursachen müssen gleichzeitig bekämpft werden.

C. Lokalisation

In der Sammelstatistik von Lloyd (20) sind Perforationen des Magens die häufigste Manifestation, gefolgt von Colon, Ileum, Duodenum, Jejunum, und eine ganze Anzahl anderer Lokalisationen.
Berdon (4) beschreibt als häufigste Perforationsstelle das Ileum und Colon ascendens. In seinem Krankengut war nur selten der Magen betroffen.
Touloukian (38) verzeichnet das Ileum als häufigste Lokalisation, der Colon, Jejunum, Magen, Oesophagus, Appendix und Rectum folgen.
Benirschke (3) berichtet auf der 68. Ross-Conference von Ileum und proximalem Colon als den am meisten betroffenen Gebieten. Seinen Angaben zufolge, sind fokale Läsionen häufiger, gelegentlich ist der gesamte Dünn- und Dickdarm betroffen.

D. Prognose

Nach den bisher erstellten Statistiken ist die Prognose

bei NEC nicht günstig.

1) Die Zahlen von Rickham (27) zeigen für Frühgeborene eine Letalität von 74 %, während sie für Reifgeborene nur 39 % beträgt. Finden sich aber bei diesen Kindern zusätzlich Anomalien, so steigt die Rate auf 75 % an.

2) Nach Lloyd (20) überlebten 17 (2o %) von 87 Patienten die Krankheit. Bei diesen 17 Überlebenden waren 14 ohne asphyktisches Ereignis.

3) Spier und Höpner (34) geben die Gesamtletalität von 29 Patienten mit 49 % an; von den ausschließlich chirurgisch behandelten Patienten starben 55 %, wobei als komplizierende Faktoren 6 x Frühgeborene, 3 x Fehleinmündung der Lungenvenen, 3 x Ventrikelseptumdefekt, 1 x Aortenklappenstenose und 1 x Knochenmarksdepression unklarer Genese angegeben werden.

4) Touloukian (38) verfügte über ein Krankengut von 25 Kindern. Von 15 operierten Kindern überlebten 4 (16 %) und von den 10 konservativ behandelten 2 (8 %). Die meisten dieser Kinder, 17 (68 %) waren Frühgeborene bzw. wogen unter 2.500 g.

5) Nach den von Dênes et al. mitgeteilten Zahlen, liegt die operative Letalität bei 69 %.

6) Birtch et al. (7) unterteilen das operative Vorgehen in Frühintervention, d.h. Operation innerhalb 24 Stunden nach Auftreten der Symptome und Spätintervention, d.h. Eingreifen nach einem Intervall von 48 Stunden. Bei Frühintervention liegen die Ergebnisse bei einer Mortalität von 45 %, bei Spätintervention bei 81 %.

II. KRANKENGUT

A. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Angaben beruhen seit 1966 auf 48 Patienten. Davon waren 22 Reifgeborene, 11 weiblichen und 11 männlichen Geschlechts und 26 Frühgeborene, 17 weibliche und 9 männliche. Die weiblichen Patienten überwogen in einem Verhältnis von 28:20 (siebe Tab. 1). Die Symptome zeigten sich im Alter von 0 - 21 Tagen bei 42 Kindern, (18 Neu- und 24 Frühgeborene).

5 Säuglinge bis zu 3 Monaten erkrankten ebenfalls, darunter 2 ehemalige weibliche Frühgeborene und 1 Kleinkind zwischen 1 und 2 Jahren (Tab. 1).

Tabelle 1:

Alters- und Geschlechtsverteilung bei 48 Fällen von nekrotisierender Enterocolitis.

Auftreten der Symptome	Anzahl der Fälle	Geschlecht weiblich	männlich
0 - 21. Tag			
Neu- und Frühgeborene	18	9	9
	24	15	9
22. Tag bis 3 Monate	5	3 (2 ehemalige Frühgeborene)	2
4 Monate bis 1 Jahr	-	-	-
1 bis 2 Jahre	1	1	-
	48	28	20

III. ERGEBNISSE

Tabelle 2: Übersicht über die 48 Fälle von nekrotisierender Enterocolitis in Tübingen (1966-1978)

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
1	4804/6/16 A. F.	weibl. 2160 g 33.Wo	1.Tag	blut.Magensekret	-	nein	3.Tag gestorben	Frühgeb., Atemnotsyndrom Gastroschisis Nabelkath.	Zust.n.Gastroschisis eitrige Peritonitis, Magenperforation, Nierenversagen nach Schock
2	2159/16/16 A. T.	männl. 4210 g 40. Wo	3.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen	Übernähen der Kleinen Kurvatur	nein (Aptamil, Alete)	geheilt	vorz.Blasensprung Fruchtwasserinfektion Risikokind	Z.n.Magenperforation Colisepsis mit Verbrauchskoagulopathie Anaemie, haemorrhag. Nekrose d.Mucosa u. Submucosa d. Magen, eitrige Peritonitis
3	0069/8/16 B. C.	männl. 3000 g -	3.Tag	geblähtes Abdomen Obstipation	Sigmaresekt. Meydlscher Quercolonkunstafter	nein (Humana I)	9.Tag gestorben	Aspirationspneumonie	Z.n.Sigmaperforation, fibrinös-eitrige Pertonitis, V.a. Sepsis, mit Verbrauchskoagulopathie, Herz- und Atemstillstände, subarachnoidale Blutaustritte im parietooccipitalen Übergang

Nr.	Krankenblatt	Gechlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
4	- - B.K.-H.	weibl. 1700 g 35.Wo.	7.Wo.	Subileus Erbrechen schleimige Durchfälle	Dünndarmresektion End-zu-End-Anastomose	nein (Alete)	8.Wo. gestorben	Frühgeb. small-for-date,Gastroschisis	Z.n.Gastroschisis, Dünndarmperforationen, eitrige Peritonie, V.a.Sepsis
5	1093 B. C.	weibl. 2350 g -	1.Tag	geblähtes Abdomen keine Darmgeräusche	Dünndarmresektion mit Seit-zu Seit-Anastomose und Coecopexie	nein -	13.Tag gestorben	Frühgeb.	praenatale Jejunalperfor. mit Jejunalatresie, serofibrinöse, diffuse Peritonitis, Bronchopneumonie, Dilatation d. Herzkammern, offener Ductus art. Botalli, entzündlicher Milztumor
6	12346/16 B. H.	männl. 1500 g 30.Wo	11.Tag 27.Tag	geblähtes Abdomen galliges Erbrechen keine Darmgeräusche, V.a.Stenose	Laparatomie doppelläuf. Endileum-kunstafter mit Vorverlagerung des betroffenen Gebiets vor die Bauchhaut	nein (Multival blau)	geheilt	Frühgeb. Apnoe-Anfälle,Nabelschnurvorfall, V.a. Sepsis,Keime der Klebsiellagruppe, Enterokokken	Endileumperforation mit Abszeß um die Perforationsstelle, eitrige Peritonitis

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.Gew. Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheing.	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
7	571/16 D. S.	weibl. 2680 g 37.Wo.	1.Tag	geblähtes Abdomen	Resektion von Ileum, Colon asc.u. transversum bis Flex.coli sinistra,doppelläufiger Kunstafter	ja	14. Tag gestorben	Cyanose, 300 ml Flüssigkeit, bei Abdominalpunktion	Mekoniumileus mit intrauteriner Dünndarmperforation bei Mucoviscidose, Tracheobronchitis, Bronpneumonie,Gastromalacia acida, akutes Nierenversagen, Mekoniumperitonitis
8	11825/7/16 D. S.	weibl. 2840 g 37.Wo.	47.Tag	Subileus schleimig grüne Durchfälle, galliges Erbrechen	Dünndarmresektion, Ileum und Jejunum kunstafter	ja	8.Wo. gestorben	Gastroschisis Nabelkatheter Sectio caes. wegen fetaler Tachycardie	Pneumatosis intestinalis, Pfortaderluftembolie, später breit flächige Dünndarmperforationen, diffuse, serofibrinöse Peritonitis, bei NEC Z.n. Primärverschluß der Gastroschisis
9	468/3/16 D. F.	männl. 1040 g 28.Wo.	14.Tag	geblähtes Abdomen blutige Stühle	Laparatomie doppelläufiger Ileumkunstafter	nein (Humana O, Alete initial)	geheilt	Frühgeb. Risikokind Atemnotsyndrom,Austauschtransfusionen, Keime der Klebsiellagruppe, Pseudomonas, Enterokokken, E. Coli	NEC des Endileums und gesamten Colons

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
10	10190/4/16 E. D.	männl. 2350 g 36.Wo.	1.Tag	geblähtes Abdomen	Dünndarmresektion doppelläuf. Kunstafter	ja	geheilt	Frühgeb. Asphyxie Hypoglykaemie, Hypothermie, Risikokind Sectio caes. postop.Pseudomonassepsis	Intrauterine Ileumtorsion, mit Nekrose des Endileums, u. mehrfach Perforationen (Haemorrhag.Dünndarmwandnekrose) kotiger Ascites
11	6926/4/16 G. K.	weibl. 1760 g 33.Wo.	4.Tag	geblähtes Abdomen V.a.Ileus	rechtsseit. Ileohemicolektomie, doppelläuf. Kunstafter	nein (Humana o)	7.Tag gestorben	Frühgeb. Atemnotsyndrom Austauschtransfusionen, vorzeitiger Blasensprung, Sectio caes. wegen RH-incompatibilität	Multiple Darmwandnekrosen mit Perforationen, Peritonitis, Nachweis intravasaler Gerinnung, Haematocephalus, Lungenblutungen
12	2973/6/16 G. M.	männl. 3530 g 40.W.	21.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen blutige Stühle	Dünndarmresektion mit End-zu-End-Anastomose	nein (Humana I, Alete)	geheilt	Rectumatresie Enterokokken Coli	schwere NEC des Dünndarms mit Nekrosen d. mesenterialen Lymphknoten, Meydl'scher Quercolonkunstafter bei Rectumatresie

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
13	2655/16 G. A.	männl. 3250 g 35.Wo.	4.Tag	Erbrechen schlechtes Trinken	Magenteilresektion (Ladd'sche OP bei Malrotation)	nein (Humanateilnahr.)	geheilt		Idiopath.Magenperforation bei Malrotation, Typ I Peronitis
14	1660/8/16 G. A.	weibl. 3050 g 42.Wo.	22 Mon.	galliges Erbrechen, geblähtes Abdomen apathisch	Laparatomie, doppelläuf. Endileumkunstafter	nein (isst am Tisch)	geheilt	Zwillingsgeburt ß-haemolysierende Streptokokken	NEC des gesamten Dünndarms mit eitriger Peritonitis
15	10317/9/16 G. S.	weibl. 2160 g 34.Wo.	7.Tag	Erbrechen blutige Stühle Tumor im re.Unterbauch,V.a. Subileus	Laparatomie, Meydl'scher Quercolonkunstafter	nein (Humana o)	geheilt	Frühgeb. Ikterus, Enterokokken	V.a.ischaem.Segment V.a.ischaem.Colon Descendens Stenose
16	-- G. S.	weibl. 1460 g 30.Wo.	10.Tag 30.Tag 40.Tag	geblähtes Abdomen blutig-schleimige Stühle	Ileocoecalresektion mit Stenosebezirk	nein (Tee)	geheilt	Frühgeb. Herdpneumonie, Apnoen	umschriebene NEC mit Stenose des terminalen Ileums

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
17	1914/16 H. B.	weibl. 3190 g 40.Wo.	1.Tag	geblähtes Abdomen	Coecumresektion, Bishop-Coop'sche Anastomose, doppelläufiger Kunstafter	nein	geheilt	Mucoviscidose	2 Coecumperforationen, fibrinöse Peritonitis
18	1812/16 H. P.M.	männl. 1480 g 28.Wo.	4. Tag	geblähtes Abdomen Obstipation	Laparatomie, Meydl'scher Quercolon Kunstafter	ja	6.Tag gestorben	Frühgeb. Nabelkath. p.o. Apnoen	Colon transversumperforation
19	6169/7/16 J. M.	männl. 2680 g 36.Wo.	2.Tag	geblähtes Abdomen galliges Erbrechen	Ileocoecalresektion	nein (Aptamil)	6.Tag gestorben	Colisepsis Keime der Klebsiellagruppe,mehrfach generalisierte Krampfanfälle	ausgedehnte NEC mit Dünndarmperforation und eitriger Peritonitis
20	3110 J. M.	weibl. 1300 g 32.Wo	16.Tag	geblähtes Abdomen Haematinerbrechen blutige Durchfälle	Ileumresektion mit End-zu-End-Anastomose	nein	geheilt	Frühgeb. RH-Incompatibilität Austauschtransfusionen	NEC mit vollständiger Wandnekrose u. fibrinös-eitrige Peritonitis

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
21	1549 K. P.	männl. 2600 g 40.Wo.	5.Tag	--	--	nein	8.Tag gestorben	small-for-date,Oesophagusatresie, über zähl.Finger	Duodenum,Jejunum, Appendix, in allen Wandschichten Infiltrationen, fibrinöse Peritonitis, Autolyse
22	-- L. T.	männl. 3900 g 35.Wo.	2.Tag.	geblähtes Abdomen Obstipation	Laparatomie, doppelläufiger Kunstafter	ja	4.Tag gestorben	Frühgeb. Risikokind, Atemnotsyndrom, Sectio caesarea, Myelomeningocele im Nacken	Ileumperforation
23	-- L. A.	weibl. 1065 g 31.Wo.	21.Tag	geblähtes Abdomen Obstipation Erbrechen	Laparatomie, doppell. Kunstafter	ja	23.Tag gestorben	Frühgeb. Atemnotsyndrom,Acidose, Duodenalstenose bei Pankreas anulare, Wirbelmißbildungen, doppelte Daumen re.,Pneumothorax,partielle vorzeitige Placentalösung	Z.n.Duodeno-duodenostomie, NEC des Dünndarms mit Duodenalperforation

Nr.	Kranken-blatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Er-scheinung	Operations-art	Frauen-milch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund.
24	585/16 M. F.	männl. 1200 g 28.Wo.	7.Tag	Verschlech-terung d. Allgemein-zustandes	--	ja (+Alete)	8.Tag gestor-ben	Frühgeb. unvollständ-dige Steiß-fußlage,Atem-notsyndrom, kurzfristiger Nabelkatheter, nekrot.Aspira-tionspneumonie	akute, phlegmonöse Appendicitis,Darm-wandphlegmone und Perforation im Coecum. NEC. des Colons und Rectums, fibrinös-eitrige Peritonitis
25	2360/16 M. G.	männl. 3000 g 36.Wo.	2.Tag	geblähtes Abdomen V.a.Ileus	Laparato-mie,doppel-läufiger Dünndarm-KA	ja (+Humana I)	geheilt	Asphyxie, Aspirations-pneumonie Acidose	Mekoniumperitonitis mit fragl. Perfora-tion
26	5113/6 M. O.	weibl. 2300 g 40.Wo.	1.Tag	--	--	keine An-gaben	3.Tag gestor-ben	small-for-date,Gastro-schisis	Z.n.Gastroschisis-op. und Kurzdarm, haemorrhagische Infarzierung des Dünn-u.Dickdarms und distaler Magenteile
27	-- N. M.	weibl. 3350 g 42.Wo.	16.Tag	Haematin-erbrechen geblähtes Abdomen V.A.Sub-ileus	Laparato-mie, Dünn-darmkunst-after	ja (+ HumanaI)	geheilt	Oesophagusa-tresie,Keime d.Klebsiella-gruppe,re. Oberlappen-atelektase	schwere NEC des Dünn darms (haemorrhag. infarziert),150 ml eitriger Ascites, Peritonitis

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
28	6576/5/16 P. B.	männl. 3500 g 40.Wo.	8.Mon.	1)geblähtes Abdomen,blutig-durchfällige Stühle, V.a.Ileus 2)Bluterbrechen	1)Laparatomie,doppelläufiger Ileum-Kunstafter Anus-praeter-Rückverlagerung, 3End-zu End-Anastomosen,Dünndarmresektion	ja (+Humana MCT)	12.Mon. gestorben	Transposition der großen Gefäße, VSD,Duct.art.Botalli persist.pulmon.Hypertonie, 2x Banding-OP.,mehrfache Sepsis, Keime der Klebsiellagruppe, Coli, Sprosspilze, cardiale Dystrophie	Schwere NEC des Dünndarms mit 2 Perforationen, Magenulcus
29	2525/16 P.H.-M.	männl. 2000 g 30.Wo.	5.Tag 6.Tag 7.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen Obstipation Darmrohr blutig tingiert	Laparatomie Meydl'scher Quercolon-Kunstafter	nein (Humana o) (Alete I)	geheilt	Frühgeb. Acidose Vorzeitiger Blasensprung,Pyocyaneussepsis,M.Hirschsprung,Atemnotsyndrom, Pneumonie	V.a.M.Hirschsprung, mit NEC u.wahrscheinl Perforation des Rectums, schwere eitrige Peritonitis

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheing.	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund.
30	772/2/16 P. A.	männl. 1670 g 32.Wo.	14.Tag 15.Tag 16.Tag	geblähtes Abdomen blutige schleimige Stühle	Darmresektion,doppelläufiger Kunstafter	ja (+Humana o)	geheilt	Frühgeb. Atemnotsyndrom,vorzeitiger Blasensprung u. Placentalösung, Keime der Klebsiellagruppe,Staphylo-,Enterokokken, Pseudomonas	NEC des Colons mit ausgedehnter Perforation und 2 Perforationen im Endileum Peritonitis
31	1656/16 R. C.	weibl. 2210 g 40.Wo.	1.Tag 5.Tag	geblähtes Abdomen V.a.Ileus sog.Froschbauch	1)Dünndarmresektion mit End-zu-End-Anastomose, Dünn-darmkunstafter 2) Relaparatomie, Vorverlag. des perf.Endileums	ja	geheilt	Frühgeb. small-for-date,multiple Haemangiome	1) NEC mit Perforation im Ileum und Mekoniumperitonitis 2) 2 Perforationen des Endileums
32	1597/16 R. J.	weibl. 2090 g 36.Wo.	7.Tag	geblähtes Abdomen V.a.Ileus	Dünndarmresektion,doppell. Kunstafter	ja (Alete inital, Humana o)	13.Wo. gestorben	Frühgeb. Nabelkath. Zwillingsgeburt,Ikterus	Ischaem.bzw.anaem. Nekrosen und Perforationen des Dünndarmes mit Peritonitis

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
33	1038 R. T.	weibl. 1350 g 32.Wo.	7.Tag 10.Tag	Erbrechen Obstipation	--	keine Angaben	12.Tag gestorben	Frühgeb. Asphyxie, Atemnotsyndrom,Zwillingsgeburt Hydramnion, Ikterus, Anaemie,Aspirationspneumonie	Ischaem.Infarkt d. Flexura coli dextra mit schwerer Nekrose und lokale fibrinöseitrige Peritonitis, 50 ml Ascites,Blutung ins linke Kleinhirn
34	2357 R. G.	weibl. 1220 g 31.Wo.	14.Tag 15.Tag 45.Tag	Erbrechen Obstipation geblähtes Abdomen	--	ja	geheilt	Frühgeburt, Atemnotsyndrom,Zwillingsgeburt,Ikterus, Hirnblutung	Z.n.Jejunostomie und Skyballaentfernung, Klin.: Gastroenteritis, Klebsiella-Sepsis
35	2409/16 S. L.	männl. 3980 g 42.Wo.	1.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen V.a.Ileus	Ileohemicolektomie,Ileum-Kunstafter	nein (Aptamil)	geheilt	M.Hirschsprung	NEC mit intrauteriner Coecalperforation u. Mekoniumperitonitis
36	2502/16 S. K.	weibl. 3450 g 40.Wo.	--	--	--	keine Angaben	1.Tag gestorben	Beckenendlage,Manualhilfe nach Bracht Acidose	Ischaemische Nekrosen der Magenwand mit Perforation, Haemato-Chylothorax, Ruptur der Wirbelsäule, Subarachnoidalblutungen

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
37	9310/6/16 S. A.	männl. 3500 g 38.Wo.	8.Wo.	geblähtes Abdomen Haematinerbrechen wässrige Stühle	Laparatomie Meydl'scher Quercolon Kunstafter	nein (Reisschleim, Heilnahrung,Progestimil)	9.Wo. gestorben	Sectio caes. Steisslage, nekrotisierende Bronchopneumonie Krampfanfälle, Keime der Klebsiellagruppe, Pseudomonas,Enterokokken	Z.n.gelöster jejunojejunaler Invagination, NEC des Dünndarms mit diffuser fibrinös-eitriger Peritonitis,Zeichen des akuten Nierenversagens
38	1249/16 S. T.	weibl. 2620 g 34.Wo.	6.Tag	geblähtes Abdomen Obstipation z.T.blutige Stühle	-- (12000 Thrombocyten)	ja (+Alete)	8.Tag gestorben	Frühgeb. Risikokind, Acidose,Rh-In-compatibilität,Sectio caesarea,Nabelkath.,Austauschtransfusionen, Ikterus,Keime der Klebsiellagruppe, final Krampfanfälle, Mucoviscidose	Jejunum und Colon asc., segmentale Blutung in Mucosa und Submucosa, herdförmige fibrinöse Wandnekrosen submucöser Venen und Arterien. Ileum: massive submucöse Blutungen

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
39	76/16 S. M.	männl. -- -	6.Wo.	geblähtes Abdomen Stuhlerbrechen,wässrig,blutig, schleimige Stühle	1)Laparatomie, Meydl'scher Quercolonkunstafter 2)Relaparatomie,doppläufiger Ileumkunstafter	ja	7.Wo. gestorben	Dyspepsie, Keime der Klebsiellagruppe, M.Hirschsprung,V.a. Verbrauchskoagulopathie	ausgedehnte Schleimhautblutungen im Magen-Darm-Trakt,fibrinös-eitrige Peritonitis, 50 ml fibrinöser Ascites
40	2581	weibl. 2070 g.	11.Tag	V.a. Ileus blutiger Schleim aus Darmrohr	Laparatomie	keine Angaben	25.Tag gestorben	Frühgeb., Atemnotsyndrom, Zwillingsgeburt, Pneumonie,Acidose,Candida-Sepsis	ausgedehnte Pilzsepsis mit Befall von Mesent und Lungen, vorwiegend der art. Gefäße. Colon asc. Perforation mit fibrinös-eitriger Peritonitis. Blutungen im Bereich des Kleinhirns und Tentoriums
41	2407 S. S.	weibl. 3050 g 40.Wo.	16.Tag	Erbrechen geblähtes Abdomen dünne Stühle	Dünndarmresektion doppelläufiger Kunstafter	keine Angaben	19.Tag gestroben	--	NEC mit 10 cm langer Perforation des Dünndarms (Duodenum,Ileum fibrinöse Peritonitis Calcifizierende Arteriosklerose der mesenterialen Arterien

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
42	5420 U. M.	männl. 960 g 27.Wo.	7.-19.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen blutiger Durchfall V.a.Ileus	Ileocoecalresektion, doppelläufiger Kunstafter	nein (Humana o, Alete initial)	24.Tag gestroben	Frühgeburt Atemnotsyndrom,Risikokind,Rh-Inkompatibilität,Ikterus, Acidose,Sepsis,Sprosspilze,Coli, Enterokokken, Monilien	Umschriebene Dünndarmnekrose mit Perforation im Endileum, fibrinös-eitriger Peritonitis und Befall von Candida albicans
43	1984/16 U. M.	männl. 3080 g 37.Wo.	2.Tag	geblähtes Abdomen	Laparatomie doppelläufiger Kunstafter	nein (Milumil)	5.Tag gestorben	Ikterus	Coecumperforation, Mekoniumperitonitis
44	672/16 V. E.	weibl. 2720 g 40 Wo.	2.-7.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen	Laparatomie Verschluß einer großen Perforation des Magens (große Kurvatur) Witzelfistel	nein (Alete)	geheilt	Risikokind. (EPH-Gestose) Cyanose.Nabelkatheter-Sectio caes. wegen kindl. Asphyxie.vorzeitiger Blasensprung. Klebsiellakeime.	6 cm lange Perforation des Magens nach Nabelvenenblindpufferung

Nr.	Krankenblatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Erscheinung	Operationsart	Frauenmilch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
45	1113/16 W.R.	weibl. 2220 g 35.Wo.	1.- 14.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen rezidivierender Subileus, schleimige Stühle	1) Laparatomie, Coecopexie,doppelläufiges Ileostoma 2) Relaparatomie, Verschluß einer Perforation am abführenden Ileostoma	ja	geheilt	Frühgeburt Cyanose,Nabelkatheter, Nabelinfektion, Staphylokokken	umschriebene Dünndarmschleimhautnekrosen, Ileum-Perforation, eitrige Peritonitis
46	672/16 W. K.	weibl. 1400g 28.Wo	42.Tag 43.Tag 98.Tag	geblähtes Abdomen Erbrechen blutige Stühle V.a.Ileus	Laparatomie Meydl'scher Quercolonkunstafter	nein (Multival,Alete)	geheilt	Frühgeburt Acidose, Atemnotsyndrom,Anaemie	Rectumstenose,infiltrierte Dickdarmwand, unspez.Colitis
47	4199 W. S.	weibl. 1430 g 33.Wo.	4.Tag	geblähtes Abdomen schleimige Durchfälle	-- (12000 Thrombocyten)	nein (Humana o, Alete)	8.Tag gestorben	Frühgeburt Acidose,Ikterus,Atemnotsyndrom, Nabelkatheter,vorzeit. Blasensprung, V.a.Mesenterialvenenthrombose mit Verbrauchskoagulopathie	NEC mit Perforation im Colon ascendens, nekrotisierende, eitrige Appendicitis , diffuse kotige Peritonitis, eitriger Ascites

Nr.	Kranken-blatt	Geschlecht Geb.gewicht Gest.alter	Beginn	Klin.Er-scheinung	Operations-art	Frauen-milch	Ergebnis	zusätzliche Risikofakt.	Pathol.anat. Befund
48	2795/16 W. B.	weibl. 3200 g 38.Wo.	1. Tag	geblähtes Abdomen	Dünndarmre-sektion u. Ileotrans-versostomie	nein	geheilt	Risikokind, (EPH-Gesto-se), Anaemie	Dünndarmvolvolus, 6 x 180 Grad, NEC des Dünndarms mit Perforation, fibrinös-eitrige Peritonitis

B. Risikofaktoren

1) Risikofaktor: Mütterliche Komplikationen

Bei 13 Müttern waren während der Schwangerschaft Komplikationen aufgetreten: 1 x Fruchtwasserinfektion mit nicht-haemolysierenden Streptokokken, 4 x Rhesusinkompatibilität, 5 x EPH-Gestose, 2 x Diabetes und 1 x Hepatitis.

Tabelle 3:

Mütterliche Komplikationen:

Komplikation	Anzahl
Fruchwasserinfektion	1
Rhesus-Inkompatibilität	4
EPH-Gestose	5
Diabetes	2
Hepatitis	1

2) Risikofaktor: Perinatale Komplikationen:

Bei 30 Geburten traten Schwierigkeiten auf, 11 x hatte ein vorzeitiger Blasensprung stattgefunden, 1 x eine partielle vorzeitige Placentalösung, und 1 x Placentakalkinfarkte. 7 Kinder waren durch Sectio caesarea entbunden worden, eines durch Vakuum-Extraktion, eines aus Gesichtslage, eines aus Steißlage, eines aus unvollständiger Steißfußlage und bei einer Beckenendlage war die Manualhilfe nach Bracht angewandt worden. 5 x waren Zwillinge geboren worden.

Tabelle 4:

Perinatale Komplikationen:

Komplikation	Anzahl
vorzeitiger Blasensprung	11
partielle vorz. Placentalösung	1
Placentakalkinfarkte	1
Sectio caesarea	7
Vakuum-Extraktion	1
Gesichtslage	1
Steißlage	1
unvollst.Steißfußlage	1
Beckenendlage mit Manualhilfe nach Bracht	1
Zwillingsgeburten	5

3) Risikofaktor: Postpartale Hypoxie

22 der 26 Frühgeborenen entwickelten eine Hypoxie infolge verschiedener Atemstörungen. 2 Kinder waren unmittelbar post partum asphyktisch, 5 zeigten Apnoe-Anfälle, bei 13 war die Folge ihrer Unreife ein hyalines Membran-Syndrom, 1 Kind hatte Fruchtwasser aspiriert und ein anderes hatte sich eine Klebsiellapneumonie zugezogen.

Von den 22 Reifgeborenen litten nur 10 Kinder an Atemstörungen. 2 x Asphyxie, 3 x Hypoxie beziehungsweise Cyanose nach der Geburt, 2 x Verdacht auf Fruchtwasseraspiration, 1 x nekrotisierende Bronchopneumonie, 1 x Aspirationspneumonie und 1 x Haematothorax infolge Wirbelsäulenruptur.

Tabelle 5:

Atemstörungen

Art der Störung	Anzahl	Frühgeborene	Reifgeborene
Asphyxie	4	2	2
Hypoxie	3	-	3
Apnoe-Anfälle	5	5	-
Hyalines Membran-Syndrom	13	13	-
Fruchtwasseraspiration	3	1	2
Klebsiellapneumonie	1	1	-
nekrotis.Bronchopneumonie	1	-	1
Aspirationspneumonie	1	-	1
Haematothorax	1	-	1
	32	22	10

4) a) Risikofaktor: Nabelgefäßkatheter

Bei 10 Kindern wurden die Nabelgefäße katheterisiert, entweder für eine Nabelblindpufferung oder einen über mehrere Tage liegenden Katheter. 8 dieser Kinder waren Frühgeborene, eines Risikokind (EPH-Gestose) und ein Kind hatte eine Gastroschisis.

4) b) Risikofaktor Austauschtransfusion

5 Kinder benötigten eine oder mehrere Austauschtransfusionen; eines hatte einen liegenden Nabelkatheter und alle waren Früheborene.

Tabelle 6:

Nabelkatheter und Austauschtransfusionen

a) Nabelkatheter

Grund	Anzahl	Frühgeborene	Reifgeborene
Frühgeborene	8	8	-
Risikokind (EPH-Gestose)	1	-	1
Gastroschisis	1	-	1
	10	8	2

b) Austauschtransfusionen
(davon eine bei liegendem Nabelkatheter)

Grund	Anzahl	Frühgeborene	Reifgeborene
Frühgeborene	5	5	-

5) Risikofaktor: Fehlbildungen

Die Rate der Fehlbildungen war mit 28 Kindern beträchtlich. 13 Frühgeborene und 15 Reifgeborene wiesen zum Teil mehrere Fehlbildungen gleichzeitig auf.

Bei den Frühgeborenen traten 2 x Gastroschisis, 1 x Atresie des mittleren Jejunums, 1 x Ductus Botalli persistens, 1 x Torsion des Endileums, 1 x Verdacht auf ischaemische Stenose des Colons descendens, 1 x Stenose des terminalen Ileums, 1 x eine distal des Ileums gelegene, und 1 x eine nicht näher bezeichnete Dünndarmstenose auf. 1 x wurde eine Myelomeningocele, 1 x Duodenalatresie bei Pankreas anulare und Wirbelmißbildungen, 1x Morbus Hirschsprung mit to-

tal aganglionärem Colon und 1 x Mucoviscidose gefunden.

Die reifgeborenen Kinder zeigten ähnliche Fehlbildungen: ebenfalls 2 x Gastroschisis, 2 x Mucoviscidose, 1 x Rectumatresie, 1 x Malrotation des Magens Typ I, 2 x Oesophagusatresie, 1 x Transposition der großen Gefäße Ventrikelseptumdefekt, Ductus Botalli persistens und pulmonale Hypertonie zusammen, 2 x Morbus Hirschsprung, einmal im Colon und einmal im Rectum Sigmabereich; 1 x Gehirnanomalien verbunden mit therapieresistenten Krampfanfällen, 1 x Rectumstenose und 1 x Ileumvolvolus von 6 x 180 Grad.

Tabelle 7:

Fehlbildungen

Art der Fehlbildung	Anzahl	Frühgeburt	Reifgeburt
Gastroschisis	4	2	2
Oesophagusatresie	2	-	2
Jejunalatresie	1	1	-
Duodenalatresie (Pankreas anulare)	1	1	-
Rectumatresie	1	-	1
Torsion des Endileums	1	1	-
Malrotation des Magens	1	-	1
Ileumvolvolus	1	-	1
V.a. ischäm.Stenose	1	1	-
Stenose d.term.Ileums	1	1	-
Stenose dist.d.Ileums	1	1	-
Dünndarmstenose	1	1	-
Rectumstenose	1	-	1
M.Hirschsprung (agangl.Colon desc.)	2	1	1
M.Hirschsprung (agangl.Sigma/Rectum)	1	-	1
Mucoviscidose	3	1	2
Myelomeningocele	1	1	-
Multiple Haemangiome	1	-	1
Gehirnanomalie..	1	-	1
Ductus Botalli persist.	2	1	1 (mit weit.Fehlbild. am Herzen)
	28	13	15

6) Risikofaktor:

a) Sepsis

Bei 10 der Kinder konnte eine Sepsis nachgewiesen werden, 6 Frühgeborene und 4 Reifgeborene. Bei den Frühgeborenen waren es 3 x Klebsiella, einmal zusammen mit Pseudomonas und einmal mit Colibakterien; 2 x Candida albicans, ebenfalls 1 x zusammen mit Colibakterien und einmal mit Sprosspilzen, und 1 x Pyocyaneus. Bei den Reifgeborenen konnte 2 x Klebsiella, 1 x zusammen mit Pseudomonas und E. Coli und 1 x mit Kokken und Sprosspilzen gefunden werden. 1 x verursachten Pyocyaneus und Monilien eine Sepsis; bei einer anderen konnten die Erreger nicht geklärt werden. Bei einer weiteren kleinen Patientin war der Titer für Pseudomonas mit 1 : 20480 und für Colibakterien mit 1 : 10240 pathologisch, im Peritonealabstrich konnten zusätzlich ß-haemolysierende Streptokokken nachgewiesen werden.

Insgesamt wurde bei 6 Kindern der Verdacht auf eine Verbrauchskoagulopathie und Thrombozytensturz geäußert.

Tabelle 8 a:

Sepsiserreger (Nachweis in Blutkulturen)

Erreger	Anzahl	Frühgeborene	Reifgeborene
Klebsiella	5	3 (1xmit Pseudomonas und 1xmit Colibakterien)	2 (zusätzl.1xmit Pseudomonas und Coli, 1x mit Kokken u.Sprosspilzen)
Pyocyaneus	2	1	1 (zus.mit Monlilien)
Candida albicans	2	2 (1xmit Colibakterien 1xmit Sprosspilzen)	
Nicht bekannt	1	-	1
	10	6	4

6) Risikofaktor:

b) Interkurrente Infektionen

Bei 8 Kindern konnten im Stuhl Keime angezüchtet werden. Es handelte sich 6 x um Klebsiella, die bei einem Kind auch gleichzeitig in der Blutkultur nachgewiesen werden konnten; 3 Kinder wiesen zusätzlich noch Enterokokken und E.Coli auf. Ein anderes Mal waren die Klebsiellen vergesellschaftet mit Entero- und Staphylokokken und auch zusammen mit Enterokokken, E.Coli und Pseudomonas waren sie bei einem Kind zu finden. Noch ein anderes Kind hatte mehrere pathologische Keime auf einmal, Klebsiella, E. Coli und Pseudomonas. Zwei Kinder waren von Enterokokken befallen, eines davon zusammen mit E. Coli.

Tabelle 8 b:

Erreger im Magen-und Darmtrakt (Nachweis im Stuhl)

Erreger	Anzahl	Frühgeb.	Reifgeb.	zusätzl.Erreger
Klebsiella	2	2	--	--
Klebsiella	2	1	1	E.Coli,Enterokokken
Klebsiella	1	1	-	Entero-,Staphylokokken,Pseudomonas
Klebsiella	1	1	-	Enterokokken, E.Coli, Pseudomonas
Enterokokken	1	-	1	E.Coli
Enterokokken	1	1	-	--
	8	6	2	

Nicht nur im Stuhl, sondern auch im Absaugsekret von Lunge, Magensaft, Peritoneal-, Rachen- und Nabelabstrichen sowie im Ascitespunktat konnten Keime nachgewiesen werden.

Bei 2 Reifgeborenen wurde ein Peritonealabstrich während der

Operation durchgeführt, die als Ergebnis 1 x Pseudomonas und 1 x Klebsiella ergaben. Nach der Aussaat von Magensaft konnten Enterokokken, Pseudomonas und Klebsiella nachgewiesen werden. Der Nabelabstrich eines Frühgeborenen hatte als Ergebnis Staphylokokken, der Rachenabstrich, ebenfalls von einem Frühgeborenen, Enterokokken, Proteus mirabilis und Klebsiella. Ein Absaugesekret der Lunge und ein Ascitespunktat, auch bei Frühgeborenen, ergaben den Befall von Klebsiella (siehe Tabelle 8 c).

Tabelle 8 c:

Ergebnisse anderer bakteriologischer Untersuchungen

Untersuchungs-material	Anzahl	Frühgeb.	Reifgeb.	Keimart
Peritonealabstrich	2	-	2	1 x Klebsiella 1 x Pseudomonas
Magensaft	1	-	1	Klebsiella Pseudomonas Enterokokken
Ascitespunktat	1	1	-	Klebsiella
Rachenabstrich	1	1	-	Klebsiella Proteus mirab. Enterokokken
Absaugesekret (Lunge)	1	1	-	Klebsiella
Nabelabstrich	1	1	-	Staphylokokken
	7	4	3	

Wie aus den Tabellen 8 a - c ersichtlich ist, waren Frühgeborene häufiger von Infektionen betroffen. Unter den Kindern, die eine Sepsis entwickelt hatten, waren 6 Frühgeborene im

Vergleich zu 4 Reifgeborenen. Ein ähnliches Bild ergibt sich für den Erregernachweis im Stuhl. Bei 6 Frühgeborenen waren zum Teil mehrere Keime gleichzeitig nachgewiesen worden, während es bei den Reifgeborenen nur 2 Kinder betraf. Bei den Abstrichen von Peritoneum, Rachen und Nabel sowie Absaugesekret von Lunge, Magensaft und Ascitespunktat waren die Frühgeborenen mit 4 zu 3 Reifgeborenen ebenfalls in der Überzahl.

7) Risikofaktor:
Ernährung

Flüssigkeit- und Elektrolytsubstitution war bei allen Patienten obligatorisch. Bei 5 Säuglingen waren keine Angaben über die Ernährung vorhanden.
22 der erkrankten Kinder überstanden ihre Krankheit. 29 hatten vor Auftreten der Symptome orale Nahrung erhalten, davon 13 ausschließlich oder zusätzlich Frauen- bzw. Muttermilch (7 Frühgeborene und 6 Reifgeborene). Nach Auftreten der Symptome oder der Operation erhielten 27 Kinder orale Nahrung, 11 erhielten nur Frauenmilch (6 Reifgeborene und 5 Frühgeborene), 3 erhielten zusätzlich Frauenmilch (2 Reifgeborene und 1 Frühgeburt) (Siehe Tabelle 9). Es hatten 6 der Kinder (4 Reifgeborene und 2 Frühgeborene) vor und nach Auftreten der Symptomatik Frauenmilch erhalten, die beiden Frühgeborenen und ein Reifgeborenes überlebten. Die verstorbenen Kinder wiesen alle schwerste Fehlbildungen auf, eines litt unter einer Transposition der großen Gefäße, einem Ventrikelseptumdefekt, einem persistierenden offenen Ductus Botalli und pulmonaler Hypertonie, deswegen waren bereits 2 Banding-Operationen durch-

geführt worden, beim zweiten waren bei der Sektion Gehirnanomalien festgestellt worden, was zu therapieresistenten Krampfanfällen geführt hatte. Das dritte Kind war mit einer Gastroschisis zur Welt gekommen und gleich operiert worden.

Das überlebende Kind war ein 'small-for-date' Kind mit multiplen Haemangiomen.

Die 2 Frühgeborenen hatten als zusätzliche Risikofaktoren Cyanose und Nabelkatheter, das andere ein Hyalines Membran-Syndrom und Klebsiellasepsis.

Von 14 Kindern, die nach Auftreten der Symptome Frauenmilch erhalten hatten (in dieser Gruppe sind die oben erwähnten 6 Kinder nochmals enthalten) überlebten 8 (4 Reifgeborene und 4 Frühchen).

Die erfolgreich therapierten Reifgeborenen hatten als Risikofaktoren

1) Malrotation des Magens
2) Asphyxie und Aspirationspneumonie und
3) Oesophagusatresie, Oberlappenatelektase und Klebsiellakeime im Stuhl (bei diesem Kind war auch der abführende Schenkel des Kunstafters mehrfach mit Frauenmilch gespült worden)

Die beiden anderen überlebenden Frühgeborenen wiesen als Komplikationen

1) Asphyxie und mehrfache Torsion des Endileums und
2) ein hyalines Membran-Syndrom auf.

Tabelle 9:

Mit Frauenmilch behandelte Kinder:

Kind	Frühgeb.	Reifgeb.	Frauenmilch prae	Frauenmilch post	zusätzl. orale Nahr.	Risikof.	Ergeb.
7 D.S.	-	+	-	+	-	intraut.Dünndarmperf.,Mucoviscidose	-
8 D.S.	-	+	+	+	-	Gastroschisis Nabelkatheter	-
10 E.D.	+	-	-	+	+ (Reisschleim, Multival)	Asphyxie Torsion Endil.	+
13 G.A.	-	+	-	+	-	Malrotation des Magens	+
18 H.P-M.	+	-	-	+	-	Nabelkatheter Mekoniumpropf	-
25 M.G.	-	+	-	+	-	Asphyxie, Aspirationspneumon.	+
27 N.M.	-	+	-	+	-	Oesophagusatresie,Oberlappenatelektase, Klebsiella im Stuhl	+
28 P.B.	-	+	+	+	-	Transpos.d.gr. Gefäße, VSD, Duct.Bot. pers., pulm.Hypertonie	-
30 P.A.	+	-	-	+	-	HMS	+
31 R.C.	-	+	+	+	+ (Alete)	small-for-date Haemangiome	+
32 R.J.	+	-	-	+	-	Nabelkatheter	-
34 R.G.	+	-	+	+	-	HMS,Klebsiellasepsis	+
37 S.A.	-	+	+	+	+ (Reisschleim)	Gehirnanomalie	-
45 W.R.	+	-	+	+	-	Hypoxie, Nabelkatheter	+
	6	8	6	14			8+,6-

30 Kinder wurden nicht mit Frauenmilch ernährt. Von ihnen überlebten 16. Auch in dieser Gruppe waren Risikofaktoren häufig, die meist entweder nicht so gravierend waren oder reifgeborene Kinder betrafen. Einzelheiten siehe Tabelle 10.

Tabelle 10:

Erfolgreich therapierte Kinder ohne Frauenmilchernährung

Kind		Frühgeborenes	Reifgeborenes	Risikofaktoren
2	A.T.	-	+	Risikokind (EPH-Gestose) Fruchtwasserinfektion Pyocyaneus-Colisepsis
6	B.H.	+	-	Apnoe-Anfälle
9	D.F.	+	-	Austauschtransfusion. HMS
12	G.M.	-	+	Rectumatresie
14	G.A.	-	+	--
15	G.S.	+	-	Colon descendens,ischaem. Segment
16	G.S.	+	-	Apnoe-Anfälle, Stenose des terminalen Ileums
17	H.B.	-	+	Mekoniumileus, Mucoviscidose
20	K.J.	+	-	Austauschtransfusion
29	P.H-M.	+	-	Apnoe-Anfälle, Pyocyaneussepsis, M. Hirschsprung d. Colons
35	S.L.	-	+	M. Hirschsprung, total aganglionärer Dickdarm
44	V.E.	-	+	Risikokind (EPH-Gestose) Nabelblindpufferung
46	W.K.	+	-	Apnoe-Anfälle, Rectum-Stenose
48	W.B.	-	+	Ileumvolvolus
		7	7	

In der Gruppe der nicht erfolgreich therapierten Kinder sind auch die 5 Säuglinge, über deren Ernährung nichts bekannt war. Fast bei allen kleinen Patienten waren Fehlbildungen oder andere schwerwiegende Risikofaktoren vorhanden. Einzelheiten siehe Tabelle 11.

Tabelle 11:

Nicht erfolgreich therapierte Kinder

	Kind	Frühgeborenes	Reifgeburt	Risikofaktoren
1	A.F.	+	-	Gastroschisis, Nabelkatheter
3	B.C.	-	+	Obstipation, Rectumperforation, Sepsis mit V.a.Verbrauchskoagulopathie
4	B.K-H.	+	-	Gastroschisis, small-for-date
5	B.C.	+	-	praenatale Jejunalperforation
11	G.K.	+	-	HMS, Austauschtransfusion
19	J.M.	+	-	Colisepsis
21	K.P.	-	+	Oesophagusatresie, small-for-date
22	L.T.	+	-	Risikokind (Diabetes), HMS, Myelomeningocele
23	L.A.	+	-	Duodeno-Duodenostomie wegen Pankreas anulare, Wirbelmißbildungen
24	M.F-U.	+	-	HMS, Nabelkatheter
26	M.O.	-	+	Gastroschisis, small-for-date
33	R.T.	+	-	Asphyxie, HMS, Nabelkatheter, Zwillingsgeburt, Risikokind
36	S.C.	-	+	Beckenendlage,Manualhilfe n.Bracht,Haematothorax n.Wirbelruptur,Hypothermie
38	S.T.	+	-	Nabelkatheter, Klebsiella im Ascitespunktat

Fortsetzung Tabelle 11:

Nicht erfolgreich therapierte Kinder

	Kind	Frühgeborenes	Reifgeburt	Risikofaktoren
39	S.M.	-	+	Dyspepsie, M. Hirschsprung im Sigmabereich, Pseudomonas im Peritonealabstrich
40	S.M.	+	-	HMS, Candida-Sepsis
41	S.S.	-	+	Calcificierende Arteriosklerose der mesenterialen Arterien
42	U.M.	-	+	HMS, Colisepsis, Austauschtransfusion
43	U.M.	-	+	Coecalperforation, Ikterus
47	W.S.	+	-	Apnoe-Anfälle, HMS, Nabelkatheter
		13	7	

C. Lokalisation der Nekrotisierenden Enterocolitis im vorliegenden Krankengut

Bei den untersuchten Patienten war als häufigste Lokalisation der Enterocolitis das Ileum- und Endileum mit 13 Mal betroffen. Bei 8 Kindern war der Magen der Ort der Manifestation. 2 Perforationen an der großen Kurvatur; 1 x Magenhinterwand, 1 x aboral der Cardia und 4 x Ulcerationen bzw. ischaemische Nekrosen ohne nähere Angaben. Dann folgte das Coecum mit 6 x. Am Dünndarm war die nekrotisierende Enterocolitis häufiger zu finden, als an Dickdarm und Magen. Im einzelnen waren das Duodenum 2 x, das Jejunum 4 x, das Ileum und Endileum 13 x, und der Dünndarm ohne nähere Bezeichnung 14 x betroffen. Das Ausmaß reicht von einzelnen bis mehrfachen Perforationen bis zum flächenhaften Befall ganzer Segmente.
Dünn- und Dickdarm waren oft gleichzeitig erkrankt. Die Lokalisationen des Dickdarms waren im einzelnen 6 x Coecum, 1 x Appendix, 4 x Colon ascendens, 1 x Colon transversum, 1 x Colon descendens, 2 x Rectum-Sigma und 6 x Colon ohne nähere Angabe.

Tabelle 12:

Lokalisation

a) Magen gesamt 8 x, davon 2 x große Kurvatur
1 x Hinterwand
1 x aboral der Cardia
4 x ohne genauere Bezeichnung

Fortsetzung Tabelle 12:

Lokalisation			
b) Dünndarm	davon	2 x	Duodenum
		4 x	Jejunum
		13 x	Ileum und Endileum
		14 x	ohne genauere Bezeichnung
c) Dickdarm	davon	6 x	Coecum
		1 x	Appendix
		4 x	Colon ascendens
		1 x	Colon transversum
		1 x	Colon descendens
		2 x	Rectum-Sigma
		6 x	ohne genauere Bezeichnung

IV. DISKUSSION

A. Tierexperimentelles Modell zur Ätiologie:

Touloukian und Mitarbeiter machten 7 - 20 Tage alte Schweinchen asphyktisch, indem sie ihnen Gummihandschuhe über die Schnauzen stülpten, solange bis Atem- und Pulsfrequenz merklich langsamer wurden. Eine Gruppe von Tieren wurde während der Asphyxie, die andere während der Erholungsphase genau beobachtet. Die Durchblutung wurde mit fraktionierter Radio-Rubidium-Technik gemesssen. Asphyktische Tiere zeigten eine verminderte Durchblutung des Darmes, besonders der Mukosa, und histologisch Zeichen reduzierter Perfusion. Bei wiederbelebten Tieren wurde eine vermehrte Darmdurchblutung und gleichzeitig ein Anstau von Blut in den Gefäßen sichtbar.

B. Tierexperimentelle Modelle zum Stellenwert der Ernährung in der Entstehung einer NEC

1) Asphyxie und Ernährung

Barlowe und Mitarbeiter zeigten in einer experimentellen Studie mit Ratten eine Beziehung zwischen Asphyxie und Art der Ernährung für die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterocolitis. Sie fanden daß neugeborene Ratten, die mit adaptierter Nahrung gefüttert und der Asphyxie ausgesetzt wurden, eine fatale Darmkrankheit entsprechend einer nekrotisierenden Enterocolitis entwickelten, während neugeborene Ratten, die gesäugt wurden, den gleichen Grad an Asphyxie ohne Zeichen einer intestinalen Krankheit tolerierten.

In dem hier vorliegenden Krankengut trifft dieses Modell für 10 Kinder zu, in 8 weiteren Fällen kann es zumindest diskutiert werden (siehe Tabelle 13).
8 Kinder, die ein hypoxisches Ereignis in ihrer Anamnese hatten, und von denen 4 noch zusätzliche Streßfaktoren wie Sepsis, Hirnblutung und vorausgegangene Laparatomie aufwiesen, wurden mit Muttermilch ernährt und überstanden die Krankheit. Von den Kindern, die künstlich ernährt wurden, es waren ebenfalls 8, und von 2 weiteren, bei denen die Angaben nicht vollständig vorlagen, überlebten nur 2. Auch waren nur bei einem der überlebenden Kinder zusätzliche Streßfaktoren, Sepsis und Morbus Hirschsprung, vorhanden gewesen.

Tabelle 13:

Hypoxie und Ernährung

Nr.	Frühgeb.	Reifgeb.	Hypoxie	lokale Ischaemie	Streßfaktor	Ernährung	Ergebnis
1	+	-	Atemnotsyndrom	Gastroschisis	Gastroschisisop.	künstl.	-
3	-	+	Aspirationspneumonie	-	Sepsis	künstl. (Humana I)	-
5	+	-	Apnoen	-	Duct.Art. persist.	künstl.	-
7	-	+	Cyanose	-	Mucoviscidose	F.M.	-
10	-	+	Asphyxie Hypothermie, Hypoglykaemie	Endileumtorsion	Sepsis	F.M.	+
22	+	-	Atemnotsyndrom	-	Myelomeningoc.	F.M.	-
23	+	-	Atemnotsyndrom	-	Duodenoduodenostomie	F.M.	-
24	+	-	Atemnotsyndrom	-	Nabelkatheter	F.M.	-
25	-	+	Asphyxie	-	-	F.M.	+
29	+	-	Atemnotsyndrom	-	Sepsis M.Hirschsprung	künstl. (Humana o Alete init.)	+
33	+	-	Asphyxie Atemnotsyndrom	-	-	keine Angaben	-
34	+	-	Atemnotsyndrom	-	Hirnblut.	F.M.	+
36	-	+	Hypothermie	-	Beckenendlage	keine Angaben	-
40	+	-	Atemnotsyndrom	Pilzbef.d. mesent.Art.	Candida-Sepsis	keine Angaben	-
42	+	-	Atemnotsyndrom	-	Sepsis Pilze Colibakt.	künstl. (Alete init.) Humana o)	-
45	+	-	Cyanose	-	Laparatomie Nabelkath.	F.M.	+
46	+	-	Atemnotsyndrom	-	-	künstl. (Multival) Alete	+
47	+	-	Atemnotsyndrom	-	Nabelkath.	künstl. (Humana o Alete	-

Tabelle 13 zeigt, daß die Kinder, die zusätzliche Streßfaktoren aufweisen und mit Muttermilch ernährt wurden, ihre Krankheit eher überwanden, als Kinder, die anders ernährt wurden.

2) Asphyxie, Ernährung und Klebsiellakontomination

Dr. Jane Pitt (26) erklärt auf der 68. Ross-Conference ihre Versuche mit Ratten, die über das von Barlowe et al (1) entwickelte Modell hinausgehen. Eine Gruppe von Ratten wurde von ihren Müttern gesäugt, während eine andere Gruppe adaptierte Nahrung erhielt und mit nicht-laktierenden Ratten zusammen untergebracht waren. Beide Gruppen der neugeborenen Ratten wurden für 3-5 Minuten der Hypoxie ausgesetzt, indem sie in eine Plastiktüte gebracht wurden, bis sie cyanotisch waren. Bei diesen Versuchen wurde ein einziger Klebsiellastamm (10^8 Organismen) zur oralen Kontamination benutzt. Kontrollgruppen, die adaptiert ernährt oder gesäugt, mit Klebsiellabakterien kontaminiert wurden oder nicht, aber nicht der Hypoxie (Streß) ausgesetzt worden waren, blieben gesund. Von den gesäugten Rattenjungen entwickelte keines die Krankheit. Alle der adaptiert ernährten Ratten, die Streß ausgesetzt waren, mit und ohne Klebsiellakontamination starben nach 2 - 5 Tagen. Vor ihrem Tod zeigten sie verzögerte gastrische Entleerung, gas-geblähtes Abdomen, Haemotestpositive Stühle und Lethargie. Die postmortale Untersuchung dieser Ratten zeigte haemorrhagische, nekro-

tische und gas-geblähte Eingeweide; ferner ein starkes Wachstum von Klebsiella in Faeces und Körperhöhlen sowie positive Blutkulturen. Histologisch zeigte der Darm der erkrankten Tiere Dilatation, Abflachung und Atrophie der Villi, Verlust von Schleim, gefolgt von intramuralen Haemorrhagein, Ulcerationen, intraluminaler Bakterienproliferation und intramuraler - Invasion. Isolierte Schlingen waren total nekrotisch und zeigten Blasen in der Submucosa, die Anhäufungen von Bakterien erhielten.

Die Eingeweide der gesäugten Ratten waren auch histologisch normal. (Sie wurden nach 6 Tagen getötet). Im Stuhl war weniger Klebsiellawachstum nachzuweisen, Kulturen von peritonealen Abstrichen und Blut waren negativ (siehe dazu Tabelle 14).

Versuche mit oralen Neomycin-Gaben verhinderten weder die Krankheit, noch das Wachstum der Bakterien in der Darmflora. Dagegen schützte Human-Gamma-Globulin 60 % der Tiere.

Tabelle 14:

Streß, Ernährung und Klebsiellakontamination in unserem Krankengut

Nr.	Frühgeb.	Reifgeb.	Hypoxie	lokale Ischaemie	Streß-fakt.	Ernäh-rung	Ergebnis
4	+	-	Herdpneu-monie, Klebsiella	Gastroschi-sis	Gastro-schisis	künstl. (Alete)	-
6	+	-	Apnoen	-	Klebsi-ella	künstl. (Multival)	+
8	-	+	Hypoxie	Gastroschi-sis	Gastro-schisis-op.Kleb-siella	künstl.	-
9	+	-	Atemnot-syndrom	-	Aust. transfus. Klebsiella	künstl. (Humana o) Alete init.	+
11	+	-	Atemnot-syndrom	Nachweis intravasa-ler Gerin-nung	Aust. transfus. Klebsiella	künstl. (Humana o)	-
16	+	-	Apnoen	-	Klebsiella	künstl.	+
19	+	-	-	-	Klebsiella sepsis	künstl. (Aptamil)	-
27	-	+	Oberlap-penatelekt.	-	Oesopha-gusatre-sieop. Klebsiella	F.M.	+
28	-	+	-	schwerer Herzfeh. VSD,persist. Duct.Botalli	2xBandingop. mehrf.Sepsis Klebsiella	F.M.	-
30	+	-	Atemnot-syndrom	-	Klebsiella	F.M.	+
37	-	+	-	Z.n.gelöst. Jejunalin-vagination	generali-sierte Krampfanf.	künstl. (Reisschl. Heilnahg. Pregestimil)	-
38	+	-	-	-	Aust. transfus. Nabelkath. Mukoviscid. Klebsiella	F.M.	-
44	-	+	Asphyxie	-	Nabelvenen-blindpuff. Klebsiella	künstl. (Alete)	+
	8	5					

In dieser Tabelle schneiden die mit Muttermilch ernährten Kinder, die Streßfaktoren ausgesetzt waren und bei denen der Nachweis von Klebsiella positiv war, etwas besser ab. 4 Kinder hatten Muttermilch erhalten, 2 überlebten. Eines war wegen einer Oesophagusatresie vorher operiert worden, das andere war der Hypoxie ausgesetzt gewesen. 9 Kinder, die eine Klebsiellakontamination aufwiesen, waren künstlich ernährt worden. Bei dieser Gruppe überlebten 4. Neben der Hypoxie waren bei 2 Kindern eine Austauschtransfusion und eine Nabelvenenblindpufferung als weitere Streßfaktoren zu verzeichnen.

3) Bestandteile der Muttermilch

Zu den nicht immunologischen antimikrobiellen Bestandteilen der Muttermilch gehören nach Pitt (26) das Laktoferrin, eine bakteriostatisch gegen E.Coli und Staphylokokken wirkende und das Wachstum von Candida albicans hemmende Substanz, die möglicherweise eine Fettsäure und Lysozym ist. Lysozyme selbst können bakterizid gegen gewisse gram-positive Organismen sein und es ist auch möglich, daß sie die durch Komplement verursachte Bakteriolyse gramnegativer Bakterien vergrößern.
Laktoperoxidase kann zusammen mit Wasserstoffperoxid und Halogenid Bakterien abtöten. Insgesamt sorgen niedriger Protein- und Phosphatgehalt sowie hohe Laktosekonzentration für ein wenig gepuffertes Medium, das das Wachstum von Mikroorganismen möglicherweise nicht fördert.
Die am genauesten untersuchte immunologische Komponente

der Muttermilch sind die Antikörper. Obwohl viele Säugetiere die meisten zirkulierenden Antikörper nach der Geburt aus Kolostrum erhalten, absorbiert der menschliche Säugling kein Immunglobulin. Die meisten Antikörper in Ratten- und Menschenmilch sind sekretorisches Gamma-A-. Dieses wird auch dafür verantwortlich gemacht, daß Säuglinge von der Kolonisation mit E. Coli verschont bleiben und ebenso für die Verhinderung einer erfolgreichen Immunisierung mit lebenden Polio-Viren.
Frische Rattenmilch enthält 1 bis 2 Millionen Zellen pro Milliliter. Etwa 90 % davon sind große Lipid-beladene mononukleäre Zellen, die phagocytieren können. Phagocytose ist nicht die einzige signifikante Fähigkeit der Monozyten, vermutlich sind sie auch fähig, ein Antigen für Lymphozyten hervorzubringen und eine Immunantwort, sei es zellulär oder humoral zu initiieren, die einem ausgereiften System entspricht.
Da die mononukleären Phagocyten beim Neugeborenen geschwächt sind und auch die Reaktion auf Entzündungen gestört ist, erscheint die passive Übertragung von ausgereiften mononukleären Phagocyten mit der Milch auf eine muköse Oberfläche als eine erfolgversprechende Maßnahme.

4) Immunologische Situation des Gastrointestinaltraktes bei Neugeborenen

Dr. Walker, (41) der sich ebenfalls mit dem sekretorischen Ig A in der Muttermilch und dem Erscheinen von Immunglobulinen in Kolostrum beschäftigt hat, hatte gefunden, daß sekretorisches IgA einen großen Prozentsatz des gesamten Proteins

der Muttermilch in der frühen postpartalen Phase ausmacht. Er berichtet auch, daß Alpha-Lactalbumin, ein Nahrungsprotein lokal im Brustgewebe produziert, einen viel geringeren Prozentsatz am Gesamtprotein in den frühen Laktationsphasen ausmacht, als während späterer Perioden. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß sekretorische Antikörper in der Muttermilch eine passive Immunität während der ersten Tage der Neonatal-Periode bewirken können, in der lokale Antikörper wenig oder gar nicht im intestinalen Sekret vorhanden sind. Da in der Milch vorhandene Antikörper vom Intestinattrakt nicht in größeren Mengen absorbiert werden, bewirkt die hohe Konzentration von IgA und bakteriellen oder viralen Antikörpern der Muttermilch vermutlich einen Schutz der epithelialen Oberfläche gegen bakterielle Invasion und Aufnahme von Antigenen.

Weiter berichtete Dr. Walker, daß sekretorisches IgA als Schutzbarriere gegen Antigen- und Bakteriendurchwanderung wirkt; dies basiert auf Beobachtungen, die an Patienten mit selektivem sekretorischem IgA-Mangel gemacht wurden. Da bei diesem Patientenkreis Autoimmunkrankheiten gehäuft auftreten, wird vermutet, daß Organismen und Antigene, die bei der Pathogenese dieser Krankheiten eine Rolle spielen, über die gastrointestinale Barriere hinweg in den Körper gelangen. Ebenso läßt das gehäufte Auftreten von Milchpraecipitinen bei IgA-Mangelpatienten vermuten, daß die intestinale Permeabilität für Milchproteine bei Fehlen von lokalen Antikörpern erhöht ist.

Bei der Geburt fehlen dem Neugeborenen die Antikörper im intestinalen Sekret und es hat nur wenige Plasmazellen in

der Lamina Propria. Das Fehlen einer lokalen Immunität resultiert aus einem fehlenden Antigen-Stimulus im Uterus und nicht daher, daß das Lymphgewebe des Darmes nicht fähig wäre, auf einen Stimulus zu antworten. Neuere Studien machen Faktoren im Fruchtwasser wie Alpha-Fetoprotein dafür verantwortlich, daß das Lymphgewebe des Darmes den Antigen-Stimulus nicht beantworten kann. Sekretorisches IgA erscheint kurz nach Beginn des extrauterinen Lebens und erreicht nachweisbare Spiegel bei allen Kindern nach 3 Wochen. Im Gegensatz zu sekretorischem IgA, erscheint das IgA im Serum langsam und erreicht seinen Spiegel erst spät in der Kindheit.
Frühgeborene zeigen eine Verzögerung von wenigen Tagen bei der Fähigkeit, lokale Antikörper zu produzieren.

C. Fälle, die mit den Befunden der Literatur in Einklang zu bringen sind und nicht erklärbare Fälle

Dickson (12) nennt als praedisponierende Faktoren: Obstruktion mit vergrößertem intraluminalen Druck wie beim Morbus Hirschsprung, funktionelle Obstruktion bei Unreife oder Mekoniumpfropf-Syndrom. Weiter nennt er Anoxie oder reduzierte Blutzufuhr des Darmes, wie man sie bei neonataler Hypoxie oder Geburtstraumen, bei zyanotischen Herzfehlern - besonders nach deren Operation - Austauschtransfusionen, Nabelkathetern, disseminierter intravasaler Gerinnung sieht sowie Colisepsis.

Tabelle 15:

Weitere mit der Literatur in Einklang stehende Fälle.

Nr.	Frühgeb.	Reifgeb.	Hypoxie	lokale Ischaemie	Streß-fakt.	Ernährg.	Ergebnis
2	-	+	-	-	Coli-Pyocyaneussepsis	künstl. (Aptamil, Alete)	+
15	+	-	-	Ischaem. Segment im Colon descend.	-	künstl. (Humana o)	+
18	+	-	-	-	Nabelkath. Mekoniumpfropf	F.M.	-
20	+	-	-	-	Austauschtransfusion	künstl.	+
32	+	-	-	-	Nabelkath.	F.M.	-
35	-	+	-	-	Morbus Hirschsprung	künstl. (Aptamil)	+
39	-	+	-	-	Morbus Hirschsprung	F.M.	-
	4	3					

Bei einem Kind wurde postmortal als Ursache der Durchblutungsstörung eine calcifizierende Arteriosklerose der mesenterialen Gefäße festgestellt.

Wenn nicht nur vorhergegangene Herzoperationen, sondern Operationen jeglicher Art als Streßfaktoren angesehen werden, können weitere Fälle als erklärbar gelten. Dies trifft für die Fälle 12, 21, 26 und 31 zu.

Tabelle 16:

Vorhergegangene Operationen als Streßfaktor

Nr.	Frühgeb.	Reifgeb.	Hypoxie	lokale Ischämie	Streß-fakt.	Ernäh-rung	Ergeb-nis
12	-	+	-	-	Rectumatre-sieoperat.	künstl.	+
21	-	+	-	-	Oesophagus-atresieop.	künstl.	-
26	-	+	-	Gastro-schisis	Gastroschi-sis op.	künstl.	-
31	-	+	-	-	Laparatomie	F.M.	+
		4					

Kind Nr. 31 ist insofern ein Sonderfall, als eine intrauterine Perforation vorgelegen hat, für die keine Erklärung zu finden ist, aber nach deren Laparatomie erneut 2 Perforationen aufgetreten sind, die weiter nach oral gelegen waren.

Bei einem anderen Kind, Nr. 17, könnte die Ursache für eine Obstruktion des Darmes mit erhöhtem intraluminalem Druck eine Mucoviscidose gewesen sein.
Wenn die Vermutung zutreffend ist, daß bei Malrotation oder Volvolus die Durchblutung des betroffenen Organabschnittes nicht optimal ist, können die beiden Fälle, Nr. 13 und Nr. 48, bei denen es sich einmal um eine Malrotation des Magens und das andere Mal um einen Volvolus

von 6 x 180° handelt, unter die Rubrik mit den Kindern mit einer lokalen Ischaemie zusammengefaßt werden.
Ein Neugeborenes, Nr. 43, bei dem keiner der Risikofaktoren bekannt ist, entwickelt am 3. Tag ein Pneumoperitoneum, nach völlig unauffälligem Verhalten an den vorangegangenen Tagen. Es war künstlich ernährt worden und überlebte die Operation nur 3 Tage.
Ein anderes Kind, das völlig aus dem bisher beschriebenen Rahmen fällt, ist Kind Nr. 14. Bei ihm war die Krankheit im Alter von 1 1/2 Jahren plötzlich aufgetreten. Die Titer für Pseudomonas und E.Coli waren mit 1:20480 und 1:10240 pathologisch. Im Peritonealabstrich konnten zusätzlich ß-haemolysierende Streptokokken nachgewiesen werden. Die Ernährung dieses Kindes war dieselbe wie die der übrigen Familienmitglieder.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1) Frühgeborene sind gefährdeter an nekrotisierender Enterocolitis zu erkranken, weil bei ihnen hypoxische Ereignisse häufiger sind als bei Reifgeborenen.

2) Frühgeborene sind auch wegen ihrer funktionellen Darmunwegsamkeit gefährdeter, an nekrotisierender Enterocolitis zu erkranken als Reifgeborene.

3) Im vorliegenden Krankengut war die Anfälligkeit für bakterielle Infektionen bei Frühgeborenen größer als bei Reifgeborenen.

4) Die Ernährung mit Muttermilch bedeutet eine größere Überlebenschance für Kinder, die an nekrotisierender Enterocolitis erkrankt sind.

5) Die Prognose für Kinder, die neben der nekrotisierenden Enterocolitis auch Fehlbildungen aufweisen, ist trotz Muttermilchernährung nicht gut.

6) Die Ätiologie der nekrotisierenden Enterocolitis ist weiterhin nicht endgültig bewiesen, denn es gibt Fälle, auf die keine der bekannten Hypothesen zutrifft.

LITERATURVERZEICHNIS:

1 BARLOW, B., SANTULLI, T.V., HEIRD, W.C., PITT, J., BLANC, W.A., and SCHULLINGER, J.N.: An experimental study of neonate enterocolitis - the importance of breast-milk.
J. pediat. Surg. 9, 587, 1974

2 BELL, R.S., GRAHAM, C.B., and STEVENSON, J.K.: Roentgenologic necrotizing an clinical manifestations of neonatal enterocolitis
Am. J. Roentgenol. 112, 123, 1971

3 BENIRSCHKE, K.: Pathology of Neonatal Enterocolitis. Report of the 68.th Ross-Conference on Pediatric Research. 25, 29-32, 1975

4 BERDON, E.: Necrotizing Enterocolitis of the Newborn. Infant. Radiology 39, 1969. 613-629

5 BERDON, W.E., GROSSMAN, H., BAKER, D.H., MIZRAHI, A., BARLOW, O., and BLANC, W.A.: Necrotizing Enterocolitis in the Premature Infant. Radiology 83, 879, 1964

6 BERGER, G. und SCHWARZE, R.: Die nekrotisierende Enterocolitis des jungen Säuglings. Schweiz.med.Wschr. 103, 813-816, 1973

7 BIRTCH, A.G., CORAN, A.G., and GROSS, R.E.: Neonatal Peritonitis. Surgery 61: 305,1967

8 CASTOR, W.R.: Spontaneous Perforation of the Bowel in the Newborn following Exchange-Transfusion. Canad.Med. Ass.J. 99, 934, 1968

9 CORKERY, I.I., DUBOWITZ, V., LISTER, J., and MOOSA,A.: Colonic Perforation after Exchange-Transfusion. Brit.med.J., IV, 345, 1968

10 DENES, J., GERGELY, K., WOHLMUTH, G., und LEB, J.: Necrotizing enterocolitis of the premature infants.
Surgery, 68, 558, 1970

11 DENES, J., GERGELY, K., LEB, J., MOHACSI, A.: Nekrotisierende Enterocolitis bei Frühgeborenen. Acta paediat. Acad. Sci. hung 9, 237, 1968

12 DICKSON, J.A.S.: Necrotizing Enterocolitis in the Newborn Infant. Report of the 68. Ross-Conference on Pediatric Research, 25; 13-18, 1975

13 DRAINER, I.K., and ANDERSON, J.M.: The Aetiology of Necrotizing Enterocolitis in the Newborn. Z. Kinderchir. 3/4, 379, 1971

14 FETTERMANN, G.H.: Neonatal necrotizing enterocolitis - old pit-fall or new problem? Pediatrics 48, 345, 1971

15 FRANZ, I.D., L'HEUREUX, P., ENGEL, R.R., and HUNT, C.E.: Necrotiing enterocolitis. Fetal and Neonatal Medicine Vol. 86, 2, 259-263, 1975

16 FRED, H.W., MAYHALL, C.G., HARLW, T.S.: Hepatic portal venous gas. Amer. j. Med. 44, 557, 1968

17 HARDMAN- R.P., and BOWERMAN, D.: Appendicitis in the newborn. Amer. J. Dis. Child. 105, 99, 1963

18 HERMANN, R.E.: Perforation of the Colon from Necrotizing Colitis in the Newborn. Report of a Survival and a New Etiologic Concept. Surgery 58, 436, 1965

19 HEY, H. et al.: Ileocolitis after exchange - transfusion. The Lancet 29, 266, 1972

20 LLOYD: The Etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. J. Pediat.Surg. 4, 177, 1969

21 MIKLOS, G.: Angaben zur Pathologie der fetalen Infektionen an Hand eines gemeinesamen Vorkommens intrauteriner Enteritis und Pneumonie. Zbl.allg. Path. path. Anat. 103, 34, 1961

22 MIZRAHI, A., BARLOW, O., BERDON, W., BLANC, W.A., and SILVERMAN, W.A.: Necrotizing enterocolitis in opremature infants. The Journal of Pediatrics 66, 697, 1965

23 NABBEN, F.A.E., und LEYEN, R.: Meconium peritonitis en meconium - plugsyndrom. Ned. T. Geneesk 18, 703, 1973

24 ORME, R.L.E. and EADES, S.M.: Perforations of the Bowel in the Newborn as a Complication of Exchange-Transfusion Brit. Med. J. 4, 349, 1968

25 PETERS, H. und SCHUBERT, H.-J.: Die sogenannten Spontanperforationen des Gastrointestinaltraktes beim Neugeborenen. Z. Kinderchir. 17, 332, 1975

26 PITT, J.: Passive Transfer of Milk-Phagocytes - Mechanism of Protection in Necrotizing Enterocolitis. Report of the Sixty-Eighth Ross-Conference on Pediatric Research 25; 53-56, 1975

27 RICKHAM, P.P.: Neugeborenen-Peritonitis. Langenbecks Arch. Klin. Chirurgie, 292, 427, 1959

28 ROISSIER, A.,: SARRUT, S., et DEPLANQUE, J.: L'entérocolite ulcére-necrotique du prêmature. Sem. Hôp. 34, 1428, 1959

29 ROSENFELD, Ch.R.: Necrotizing-enterocolitis. Bull. N.Y. Acad. Med. 47, 161, 1971

30 RUSSEL, S. et al.: Roentgenologic and clinical manifestations of neonatal necrotizing enterocolitis. J. Pediatr. 112, 123, 1971

31 SALING, E.: Die Sauerstoffsparschaltung des fetalen Kreislaufs. In: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Stuttgart, Thieme 1966

32 SCHMITT, K.: Über fetale Enteritis und Peritonitis. Zbl. allg. Path. Anat. 1o2, 423, 1969

33 SCHOLANDER, P.F.: Master Switch of Life. Sci.Amer. 209, 92, 1963

34 SPIER, J. und HÖPNER, F.: Therapie und Ergebnisse bei der nekrotisierenden Enterocolitis im Säuglingsalter. Klin. Paed. 187, 134 - 141, 1975

35 STEIN, H. et al.: Gastroenteritis with necrotizing Enterocolitis in premature babies. British. Med. J. 2; 616, 1972

36 STIENNON, O.: Pneumatosis intestinalis of the newborn. Arch. Dis. Child, 81; 651, 1951

37 STONE, H.H., ALLEN, W.B., SMITH, R.B., and HAYNES, C.D.: Infantile pneumatosis intestinalis.J. Surg. Res. 8; 301, 1968

38 TOULOUKIAN, R.J., BERDON, W.E., AMOURY, R.A., and SANTULLI, T.V.: Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant. J. Pediatr. Surg. 2; 389, 1967

39 TOULOUKIAN, R.J., POSCH, J.N., and SPENCER, R.: The pathogenesis of ischaemic gastroenterocolitis of the neonate - selective mucosal ischaemia in asphyxed piglets. J. Pediatr. Surg. 7; 194, 1974

40 WALDHAUSEN, J.A., HERENDEEN, T., and KING, H.A.: Necrotizing Colitis of the Newborn: Coomon causes of Perforation of the Colon. Surgery 54; 365, 1963

41 WALKER, W.A.: Pathogenesis: Immunologic Considerations. Report of the 68.th Ross-Conference on Pediatric Research 25, 42-47, 1975

42 WAGGET, J. and SCOTT, J.E.S.: Necrotizing Enterocolitis in the Newborn. Z. Kinderchir. 7; 242, 1969

43 WEBB, W.H. and KOOWALCHIK, M.T.: Pneumatosis intestinalis of infancy, Surg. Gynec. Obstet. 130; 806, 1970

44 WILSON, E.S. and WOLLEY, M.M.: Primary necrotizing enterocolitis in Infant. Arch. Surg. 99, 563, 1969

D A N K S A G U N G

Herrn Doz. Dr. Schweizer bin ich sehr dankbar für die Überlassung der Doktorarbeit und die Betreuung.

Ebenso danke ich allen, die mir Literatur zur Verfügung gestellt haben, besonders Herrn Dr. Reifferscheid.

L E B E N S L A U F

Am 27. Februar 1950 wurde ich, Karin S C H U L Z, als zweite Tochter des Arztes Dr. med. Hans-Hermann Schulz und dessen Ehefrau Lotte, geborene Baumann, in Sindelfingen geboren.

In Waldenbuch besuchte ich von 1957 bis 1961 die Volksschule und in Tübingen von 1961 bis 1969 das Wildermuth-Gymnasium, wo ich am 21. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Biologie und wechselte im Wintersemester 1970/71 in das Fach der Humanmedizin über. Am 29.9.1971 legte ich in Tübingen die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und am 29.3.1973 in Erlangen die Ärztliche Vorprüfung. Am 22.12.1976 bestand ich in Tübingen das medizinische Staatsexamen.

Danach bin ich als Medizinalassistentin tätig gewesen und erhielt am 31.3.1978 die Approbation als Ärztin. Seit 1.10.1978 arbeite ich als Assistentin an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Tübingen.